

11
21
22
43

Offenlegungsschrift 27 00 012

Aktenzeichen: P 27 00 012.0
Anmeldetag: 3. 1. 77
Offenlegungstag: 21. 7. 77

30

Unionspriorität:

32 33 31

7. 1. 76 Großbritannien 573-76
29. 6. 76 Großbritannien 27071-76

54

Bezeichnung: 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel

71

Anmelder: Societa Farmaceutici Italia S.p.A., Mailand (Italien)

74

Vertreter: Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

72

Erfinder: Arcari, Giuliana; Bernardi, Luigi; Falconi, Giovanni; Luini, Fulvio; Palamidessi, Giorgio; Scarponi, Ugo; Mailand (Italien)

DIPL.-CHEM. DR. VOLKER VOSSIUS
PATENTANWALT

8 MÜNCHEN 86, 3. JUNE 1976
SIEBERTSTRASSE 4
P.O. BOX 86 07 67
PHONE: (0 89) 47 40 75
CABLE ADDRESS: BENZOLPATENT MÜNCHEN
TELEX 5-29453 VOPAT D

2700012

u.Z.: M 017 (Vo/kä)

Case: G 360 + a

Società Farmaceutici Italia S.p.A.

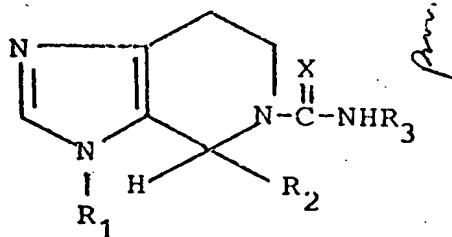
Mailand, Italien

" 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin-Derivate, Ver-
fahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel "

Priorität: 7. 1. 1976, Großbritannien, Nr. 573/76
29. 6. 1976, Großbritannien, Nr. 27 071/76

P a t e n t a n s p r ü c h e

(1) 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin-Derivate der
allgemeinen Formel I



(I)

in der R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen; R_2 ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, einen Cycloalkylrest mit 3 bis 6 C-Atomen, eine Phenylgruppe oder einen heterocyclischen Rest, R_3 ein Wasserstoffatom, einen gesättigten oder ungesättigten, unverzweigten oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 C-Atomen

1 oder einen Cycloalkylrest mit 3 bis 6 C-Atomen oder eine Phenylgruppe und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder die Gruppe NR_4 bedeutet, wobei R_4 ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, eine Amino-, Cyan-, Nitro- oder
5 Acylaminogruppe darstellt, und ihre Salze mit Säuren.

2. 5-(N-Methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

3. 5-(N-Äthylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
10 [4,5-c]-pyridin.

4. 5-(N-n-Propylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

5. 5-(N-Isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

15 6. 5-(N-n-Butylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

7. 5-(N-Cyclohexylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

20 8. 4-Äthyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

9. 5-(N-Allylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

10. 4-Äthyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
25 imidazo-[4,5-c]-pyridin.

11. 4-Äthyl-5-(N-allylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

12. 4-Äthyl-5-(N-butylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

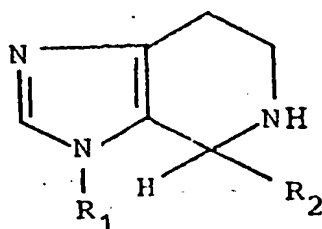
- 1 13. 4-Phenyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
14. 4-Phenyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
- 5 15. 4-Isopropyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
16. 4-Isopropyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetra-
hydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.
17. 3-Methyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
10 imidazo-[4,5-c]-pyridin.
18. 3-Methyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
19. 5-(N-Phenylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin.
- 15 20. 5-(N-Cyano-N'-methylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin.
21. 5-Guanyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.
22. 4-Äthyl-5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-
20 pyridin.
23. 4-Äthyl-5-(N-äthylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin.
24. 4-Äthyl-5-(N-isopropylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin.
- 25 25. 5-(N-Äthylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-
pyridin.
26. 5-(N-Isopropylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-
pyridin.

- 1 27. 4-Phenyl-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin.
28. 4-Phenyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
- 5 29. 4-Ethyl-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin.
30. 4-Ethyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
- 10 31. 5-(N-Methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-
pyridin.
32. 5-(N-Isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin.
33. 5-(N-Cyclopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin.
- 15 34. 5-(N-Cyclopentylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin.
35. 5-(N-Cyclopentylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin.
- 20 36. 5-(N-Cyclopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin.
37. 4-Cyclohexyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetra-
hydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.
38. 4-Cyclohexyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetra-
25 hydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.
39. 4-(2-Thienyl)-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-
tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.

- 1 40. 4-(2-Thienyl)-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetra-
hydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.
41. 4-(2-Furyl)-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
- 5 42. 4-(2-Furyl)-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetra-
hydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.
43. 4-Cyclohexyl-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
44. 4-Cyclohexyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetra-
10 hydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.
45. 4-(2-Thienyl)-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
46. 4-Isopropyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
- 15 47. 4-(2-Thienyl)-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
48. 4-(2-Furyl)-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
- 20 49. 4-(2-Furyl)-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin.
50. 3-Methyl-4-äthyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-
tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin.
51. 4-Phenyl-5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-
25 pyridin.
52. 4-Cyclohexyl-5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-
pyridin.

- 1 53. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise ein 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin der allgemeinen Formel II

5



(II)

- mit einem den Rest R_3 enthaltenden Isocyanat, Isothiocyanat
10 oder einem den Rest R_3 und NR_4 enthaltenden S-Methylthioharnstoff umgesetzt, und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung mit einer anorganischen oder organischen Säure in ein Salz überführt.

- 15 54. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 bis 52.

20

25

L

5 u.Z.: M 017 (Vo/kä)

Case: G 360 + a

SOCIETÀ FARMACEUTICI ITALIA S.p.A.

Mailand, Italien

10 " 4,5,6,7-Tetrahydro- [4,5-c] -pyridin-Derivate, Verfahren zu
ihrer Herstellung und Arzneimittel "

Die Erfindung betrifft den in den Ansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

15

Spezielle Beispiele für heterocyclische Reste R_2 sind die Furyl- und Thienylgruppe.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel, insbesondere Äthanol, Acetonitril oder Dioxan, durch 4 bis 12 stündiges Rückflußkochen durchgeführt. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können durch Kristallisation als freie Basen oder als Salze mit Säuren isoliert werden. Zur Salzbildung können anorganische und organische Säuren verwendet werden, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Maleinsäure.

- 1 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Arzneistoffe, die die Magensäuresekretion hemmen und die Bildung von Magengeschwüren unterdrücken.
- 5 Die Wirksamkeit dieser Verbindungen zur Unterdrückung der Bildung von Magengeschwüren und die Hemmung der Magensäuresekretion wurde an Ratten bestimmt. Metiamid, d.h. N-Methyl-N'-{2-[(5-methylimidazol-4-yl)-methylthio]-äthyl}-thioharnstoff, ein bekannter Histamin H₂-Rezeptorblocker (J.H.Wyllie u. Mitarb.,
10 Gut, Bd. 14 (1973) S. 424), wurde als Vergleichsverbindung verwendet.

1. Hemmung von Geschwüren bei Ratten (Bonfils u. Mitarb., Therapie, Bd. 15 (1960), S. 1096)

- 15 Für jede Gruppe werden sechs männliche Sprague-Dowley-Ratten mit einem Gewicht von 100 bis 120 g verwendet,^{die} 24 Stunden hungern gelassen werden. Ein rechteckiges, flexibles Drahtnetz mit kleiner Maschenweite wird zur Immobilisierung verwendet. Nach
4 Stunden Immobilisierung werden die Ratten getötet, ihre Mägen entfernt und die Magenschleimhautläsionen unter einem Se-
20 ziermikroskop gezählt.

Die Verbindungen werden subkutan (10 mg/kg) unmittelbar vor der Immobilisierung oder oral (50 mg/kg) eine Stunde vorher
25 verabreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt.

2. Hemmung der Magensäuresekretion bei Ratten (Shay, Gastroenterology, Bd. 43 (1945), S. 5).

└ Die Hemmung der Magensäuresekretion wurde bei Ratten nach der

1 Pylorusligaturmethode bestimmt.

Für jede Gruppe werden sechs männliche Sprague-Dowley-Ratten mit einem Gewicht von 110 bis 130 g verwendet. 24 Stunden vor dem Versuch erhalten die Ratten keine Nahrung mehr, Wasser steht ihnen jedoch zur Verfügung.

Am Tag der Operation wird der Pylorus unter leichter Äthernästhesie abgebunden. Vier Stunden danach werden die Ratten getötet, der Magensaft wird gesammelt und 10 Minuten bei 3500 UpM zentrifugiert. Das Volumen des Überstands wird bestimmt. Die Menge an freier Salzsäure im Magensaft wird durch Titrieren gegen 0,01N Natronlauge unter Verwendung eines Töpfer-Indikators bestimmt. Jede Verbindung wird in einer Dosis von 50 mg/kg subkutan zum Zeitpunkt der Ligatur injiziert. In Tabelle I sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

Die Codenummern der Verbindungen sind in Tabelle III erklärt.

20

25

Tabelle I

Verbindung	Unterdrückung der Bildung von Magengeschwüren, ED ₅₀		Hemmung der Magensäuresekretion, ED ₅₀
	subkutan	oral	subkutan
Metiamid	14	64	60
386/1087	0,9	3,1	6
1068	0,6	2,4	50
1116	10	34	23
1184	0,64	11	22
1286	0,85	8,5	34
1287	19	50	50
1293	6	25	8
1359	5	1,8	40
1360	10	5,6	19
1361	10	25	50
1367	3,3	6	50
1316	0,75	6,6	50
1348	0,1	0,55	18
1350	6,5	5,6	50
1365	2	3,8	50
1366	0,75	3,8	17

Auf Grund der Tatsache, daß viele Verbindungen, die die Bildung von Magengeschwüren unterdrücken, eine signifikante anticholinergische (cholinolytische) Wirksamkeit zeigen, wurden einige Derivate an Ratten nach oraler Gabe auf ihren Antagonismus gegen durch Carbachol (ein Cholinergicium) induzierte Cromodacriorrhea geprüft (Winburg M. u. Mitarb., J. Pharm. Exp. Therap., Bd. 95 (1949), S. 53).

Aus Tabelle II, welche die Verhältnisse zwischen den ED₅₀-Werten für die cholinolytische Wirkung und die Wirkung der Unterdrückung der Bildung von Magengeschwüren zeigt, geht hervor, daß einige Verbindungen der Erfindung bei Dosen, die 5- bis 25-mal niedriger sind als jene, die cholinolytisch wirksam sind, eine signifikante Wirkung der Unterdrückung der Magengeschwürbildung aufweisen.

Für Atropin und Methiamid beträgt ein derartiges Verhältnis etwa 2.

Tabelle II

ED₅₀ in Ratten per os

Verbindung	cholinolytische Wirkung	cholinolytische Wirkung ED ₅₀ /Nennung der Magengeschwürbildung ED ₅₀
Atropin	0,8	2
Methiamid	85	1,33
386/1286	50	5,88
1359	45,5	25,28
1360	76	13,57
1316	70	10,61
1348	7,8	14,18
1350	100	17,86
1365	21	5,53

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l 1

5-(N-Methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1068)

Eine Lösung von 1 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (Farmaco, Ed. Sci., Bd. 22 (1967), S. 821) und 0,65 g Methylisothiocyanat in 20 ml Äthanol wird 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung abgekühlt und filtriert. Ausbeute 1,15 g der Titelverbindung vom F. 228°C.

B e i s p i e l 2

5-(N-Äthylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1293)

Eine Lösung von 1,85 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 2 g Äthylisothiocyanat in 15 ml Acetonitril wird 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung abgekühlt und filtriert. Ausbeute 2,5 g der Titelverbindung vom F. 185°C.

B e i s p i e l 3

5-(N-n-Propylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1361)

Beispiel 1 wird mit Propylisothiocyanat wiederholt. Die Titelverbindung wird in 81prozentiger Ausbeute erhalten; F. 151°C.

B e i s p i e l 4

5-(N-Isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1087)

Eine Lösung von 2 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin-hydrochlorid und 2,5 g Isopropylisothiocyanat in 20 ml

1 Acetonitril und 5 ml Äthanol wird 8 Stunden unter Rückfluß er-
hitzt. Danach wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rück-
stand wird mit 1 Äquivalent einer Lösung von Chlorwasserstoff
in Äthanol versetzt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wird
5 der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Ausbeute 2,5 g des
Hydrochlorids der Titelverbindung vom F. 170°C.

B e i s p i e l 5

5-(N-n-Butylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-/[4,5-c]/-
10 pyridin (386/1331)

Beispiel 1 wird mit Butylisothiocyanat wiederholt. Die Titel-
verbindung wird in 75prozentiger Ausbeute erhalten; F. 130°C.

B e i s p i e l 6

15 5-(N-Cyclohexylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
/[4,5-c]/-pyridin (386/1294).

Beispiel 2 wird mit Cyclohexylisothiocyanat wiederholt. Die
Titelverbindung wird in 82prozentiger Ausbeute erhalten;
F. 183°C.

20

B e i s p i e l 7

4-Äthyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
/[4,5-c]/-pyridin (386/1214)

Eine Lösung von 2,9 g 4-Äthyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-/[4,5-c]/-
25 pyridin (Farmaco, Ed. Sci., Bd. 22 (1967), S. 821) und 3 g Me-
thylisothiocyanat in 32 ml Acetonitril und 8 ml Äthanol wird
8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung unter
vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Diäthyl-

- 1 äther umkristallisiert. Ausbeute 3 g der Titelverbindung vom F. 230°C.

Beispiel 8

- 5 5-(N-Allylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo- $\sqrt{4,5-c}$ -pyridin (386/1185)

Beispiel 2 wird mit Allylisothiocyanat wiederholt. Die Titelverbindung wird in 71prozentiger Ausbeute erhalten; F. 172°C.

10 Beispiel 9

- 4-Äthyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo- $\sqrt{4,5-c}$ -pyridin (386/1184)

Beispiel 7 wird mit Isopropylisothiocyanat wiederholt. Die Titelverbindung wird in 79prozentiger Ausbeute erhalten;

- 15 F. 215°C.

Beispiel 10

- 4-Äthyl-5-(N-allylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo- $\sqrt{4,5-c}$ -pyridin (386/1216)

- 20 Beispiel 7 wird mit Allylisothiocyanat wiederholt. Die Titelverbindung wird in 70prozentiger Ausbeute erhalten; F. 205°C.

Beispiel 11

- 25 4-Äthyl-5-(N-butylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo- $\sqrt{4,5-c}$ -pyridin (386/1215)

Beispiel 7 wird mit Butylisothiocyanat wiederholt. Die Titelverbindung wird in 75prozentiger Ausbeute erhalten; F. 180°C.

Beispiel 12

4-Phenyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
/4,5-c/-pyridin (386/1254)

Eine Lösung von 3,5 g 4-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
5 /4,5-c/-pyridin (Farmaco, Ed. Sci., Bd. 22 (1967), S. 821)
und 3,5 g Methylisothiocyanat in 55 ml Dioxan wird 4 Stunden
unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung abgekühlt und
filtriert. Es werden 3,6 g der Titelverbindung erhalten;
F. 228°C.

Beispiel 13

4-Phenyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimida-
zo-/4,5-c/-pyridin (386/1253)

Beispiel 12 wird mit Isopropylisothiocyanat wiederholt. Die Ti-
15 telverbindung wird in 80prozentiger Ausbeute erhalten; F. 198°C.

Beispiel 14

4-Isopropyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimida-
zo-/4,5-c/-pyridin, (386/1257)

20 Eine Lösung von 20 g Histamin-dihydrochlorid in 54 ml Wasser
und 440 ml Methanol wird mit 19,6 g Natriumhydroxid, gelöst
in 54 ml Wasser, und 25 ml Isobutyraldehyd versetzt und
24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung mit
200 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert und unter vermin-
25 dertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol auf-
genommen.

- 1 Die Methanollösung wird unter vermindertem Druck eingedampft. Es hinterbleiben 23 g 4-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin-dihydrochlorid vom F. 238°C. Aus dem Hydro-
chlorid wird die freie Base vom F. 112°C durch Ionenaustausch
5 an einem Anionenaustauscher erhalten. Eine Lösung von 1,3 g
der Base in 10 ml Dioxan wird mit 1,3 g Methylisothiocyanat
versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die
Lösung abgekühlt und filtriert. Ausbeute 1,4 g der Titelverbin-
dung vom F. 240°C.

10

B e i s p i e l 15

4-Isopropyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1258)

- Beispiel 14 wird mit Isopropylisothiocyanat wiederholt. Die
15 Titelverbindung wird in 80prozentiger Ausbeute erhalten;
F. 203°C.

B e i s p i e l 16

3-Methyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
20 [4,5-c]-pyridin (386/1276)

- Eine Lösung von 1 g 3-Methyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-
pyridin und 1 g Methylisothiocyanat in 10 ml Acetonitril wird
4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung abge-
kühlt und filtriert. Ausbeute 0,9 g der Titelverbindung vom
25 F. 235°C.

B e i s p i e l 17

3-Methyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo- $\overline{4,5-c}$ -pyridin (386/1286)

Beispiel 16 wird mit Isopropylisothiocyanat wiederholt. Die
Titelverbindung wird in 66prozentiger Ausbeute erhalten;
F. 205°C.

B e i s p i e l 18

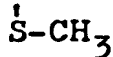
5-(N-Phenylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo- $\overline{4,5-c}$ -
pyridin (386/1116)

Beispiel 2 wird mit Phenylisothiocyanat wiederholt. Die Titel-
verbindung wird in 82prozentiger Ausbeute erhalten; F. 205°C.

B e i s p i e l 19

5-(N-Cyano-N'-methylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo- $\overline{4,5-c}$ -
pyridin (386/1347)

Eine Lösung von 1,23 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo- $\overline{4,5-c}$ -pyri-
din und 1,29 g N,S-Dimethyl-N'-cyanoisothioharnstoff
(CH₃-NH-C=N-CN) in 15 ml Acetonitril wird 21 Stunden



unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung zur Trockene
eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Äthylacetat-
Äthanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Ausbeute
630 mg der Titelverbindung vom F. 240°C.

B e i s p i e l 20

5-Guanyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo- $\overline{4,5-c}$ -pyridin (386/1289)

Eine Lösung von 1,23 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo- $\overline{4,5-c}$ -
pyridin und 0,9 g S-Methylisothioharnstoff in 15 ml Aceto-

- 1 nitril wird 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit 1 Äquivalent einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol versetzt. Nach dem Abkühlen werden 1,4 g des Monohydrochlorids der Titelverbindung erhalten; F. 310°C.

B e i s p i e l 21

4-Äthyl-5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin
(386/1284)

- 10 Gemäß Beispiel 20 werden 1,5 g Monohydrochlorid der Titelverbindung vom F. 300°C (Zers.), aus 1,51 g 4-Äthyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin hergestellt.

B e i s p i e l 22

- 15 4-Äthyl-5-(N-äthylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1336)

- Eine Lösung von 1,51 g 4-Äthyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 1,18 g N-Äthyl-S-methylisothioharnstoff in 15 ml Acetonitril wird 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen zur Trockene wird der Rückstand mit 1 Äquivalent einer Lösung von Bromwasserstoff in Äthanol versetzt. Nach dem Abkühlen werden 1,5 g des Monohydrobromids der Titelverbindung erhalten; F. 275°C.

25 B e i s p i e l 23

4-Äthyl-5-(N-isopropylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1337)

- Beispiel 22 wird mit N-Isopropyl-S-methylisothioharnstoff wiederholt. Ausbeute 1,6 g des Monohydrobromids der Titelverbin-

1 dung vom F. 280°C (Zers.).

B e i s p i e l 24

5-(N-Äthylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin

5 Gemäß Beispiel 22 wird das Monohydrobromid der Titelverbindung in 50prozentiger Ausbeute aus 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin hergestellt.

B e i s p i e l 25

10 5-(N-Isopropylguanyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin

Gemäß Beispiel 23 wird das Monohydrobromid der Titelverbindung in 55prozentiger Ausbeute aus 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin hergestellt.

15 B e i s p i e l 26

4-Phenyl-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1261)

Eine Lösung von 3 g 4-Phenyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 3,42 g Methylisocyanat in 40 ml wasserfreiem Dioxan
20 wird 1 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen zur Trockene werden 4,72 g eines Feststoffes erhalten, der mit Äthylacetat gewaschen, in 60 ml Methanol gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur mit 15 ml 2N Natronlauge behandelt wird. Nach dem Neutralisieren wird die Lösung mit Chloroform extra-
25 hiert. Der Chloroformextrakt wird eingedampft und der Rückstand in Äthylacetat digeriert. Ausbeute 2,5 g der Titelverbindung vom F. 180°C.

B e i s p i e l 27

4-Phenyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin (386/1351)

Beispiel 26 wird mit Isopropylisocyanat wiederholt. Ausbeute
3,11 g der Titelverbindung vom F. 245°C.

B e i s p i e l 28

4-Äthyl-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin (386/1295)

Eine Lösung von 1,51 g 4-Äthyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin und 2,28 g Methylisocyanat in 20 ml wasser-
freiem Dioxan wird 1 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Da-
nach wird die Lösung abgekühlt und filtriert. Der Feststoff
wird in 30 ml Methanol gelöst und mit 7 ml 2N Natronlauge
2 Stunden bei Raumtemperatur behandelt. Nach dem Neutralisie-
ren wird die Lösung mit Chloroform extrahiert. Der Chloroform-
extrakt wird eingedampft und der Rückstand in Äthylacetat di-
geriert. Ausbeute 1,05 g der Titelverbindung vom F. 240°C.

B e i s p i e l 29

4-Äthyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
[4,5-c]-pyridin (386/1316)

Beispiel 28 wird mit Isopropylisocyanat wiederholt. Die Titel-
verbindung wird in 70prozentiger Ausbeute erhalten; F. 170°C.

B e i s p i e l 30

5-(N-Methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyri-
din (386/1350)

Gemäß Beispiel 28 werden 1,8 g der Titelverbindung vom F. 213°C

1 aus 2,46 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin hergestellt.

B e i s p i e l 31

5 5-(N-Isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1348)

Eine Lösung von 2,46 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 6,8 g Isopropylisocyanat in 50 ml wasserfreiem Dioxan wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung
10 zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 25 ml Methanol gelöst und mit 12,5 ml 2N Natronlauge 2 Stunden bei Raumtemperatur behandelt. Nach dem Neutralisieren wird die Lösung mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird eingedampft. Es werden 2,21 g eines Rückstandes in Form eines Öls
15 erhalten, der mit 1 Äquivalent Chlorwasserstoff in Isopropanol behandelt wird. Nach dem Abkühlen werden 1,7 g des Hydrochlorids der Titelverbindung erhalten; F. 190°C.

B e i s p i e l 32

20 5-(N-Cyclopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1365)

Eine Lösung von 3,69 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 7,47 g Cyclopropylisocyanat in 20 ml wasserfreiem Dioxan wird 1 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird
25 die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 44 ml Methanol gelöst und mit 11 ml 2N Natronlauge 1 1/2 Stunden bei Raumtemperatur behandelt. Nach dem Neutralisieren wird die Lösung mit Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wird
L ingedampft und der Rückstand in Acetonitril digeriert. Aus- J

1 heute 2,12 g der Titelverbindung vom F. 215°C.

B e i s p i e l 33

5 5-(N-Cyclopentylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1366)

Beispiel 32 wird mit Cyclopentylisocyanat wiederholt. Ausbeute 3,46 g der Titelverbindung vom F. 225°C.

B e i s p i e l 34

10 5-(N-Cyclopentylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1360)

Beispiel 2 wird mit Cyclopentylisothiocyanat wiederholt. Die Titelverbindung wird in 60prozentiger Ausbeute erhalten; F. 185°C.

15

B e i s p i e l 35

5-(N-Cyclopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1359)

20 Eine Lösung von 2,462 g 4,5,6,7-Tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 2,97 g Cyclopropylisothiocyanat in 20 ml Acetonitril wird 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung zur Trockene eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Äthylacetat-Äthanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Ausbeute 1,42 g der Titelverbindung vom F. 185°C.

25

B e i s p i e l 36

4-Cyclohexyl-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo- [4,5-c] -pyridin (386/1368)

Gemäß Beispiel 14 werden 15,5 g 4-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo- [4,5-c] -pyridin vom F. 150°C aus 18,4 g Histamin-di-
hydrochlorid und 24,4 ml Hexahydrobenzaldehyd hergestellt.
Eine Lösung von 2,05 g 4-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
 [4,5-c] -pyridin und 1,1 g Methylisothiocyanat in 30 ml Aceto-
nitril wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die
Lösung abgekühlt und filtriert. Ausbeute 2,5 g der Titeler-
bindung vom F. 232°C.

B e i s p i e l 37

4-Cyclohexyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo- [4,5-c] -pyridin (386/1367)

Gemäß Beispiel 36 werden 2,53 g der Titelerbindung vom
F. 218°C aus 2,05 g 4-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
 [4,5-c] -pyridin und 1,52 g Isopropylisothiocyanat hergestellt.

B e i s p i e l 38

4-(2-Thienyl)-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo- [4,5-c] -pyridin (386/1369)

Gemäß Beispiel 14 werden 15 g 4-(2-Thienyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo- [4,5-c] -pyridin vom F. 170°C aus 18,4 g Histamin-di-
hydrochlorid und 18,4 ml 2-Thiophenaldehyd hergestellt. Eine
Lösung aus 2,05 g 4-(2-Thienyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
 [4,5-c] -pyridin und 1,52 g Isopropylisothiocyanat in 30 ml
Acetonitril wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird

- 1 die Lösung abgekühlt und filtriert. Ausbeute 2,18 g der Titelverbindung vom F. 205°C.

B e i s p i e l 39

- 5 4-(2-Thienyl)-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1383)

Gemäß Beispiel 38 wird die Titelverbindung in 66prozentiger Ausbeute hergestellt; F. 215°C.

10 B e i s p i e l 40

- 4-(2-Furyl)-5-(N-methylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1372)

- Gemäß Beispiel 14 werden 12 g 4-(2-Furyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (Öl) aus 18,4 g Histamin-dihydrochlorid und 16,6 ml Furfural hergestellt. Eine Lösung von 1,89 g 4-(2-Furyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 1,1 g Methylisothiocyanat in 20 ml Acetonitril wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung abgekühlt und filtriert. Ausbeute 1,54 g der Titelverbindung vom F. 200°C.

20

B e i s p i e l 41

- 4-(2-Furyl)-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin (386/1373)

- Gemäß Beispiel 40 werden 1,61 g der Titelverbindung vom F. 195°C aus 1,89 g 4-(2-Furyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-[4,5-c]-pyridin und 1,52 g Isopropylisothiocyanat hergestellt.

B e i s p i e l 42

4-Cyclohexyl-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
/4,5-c/-pyridin (386/1374)

Gemäß Beispiel 28 werden 3,1 g der Titelverbindung vom F. 250°C
5 aus 4,1 g 4-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-/4,5-c/-
pyridin hergestellt.

B e i s p i e l 43

4-Cyclohexyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimi-
10 dazo-/4,5-c/-pyridin (386/1375)

Gemäß Beispiel 29 werden 3,45 g der Titelverbindung aus 4,1 g
4-Cyclohexyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-/4,5-c/-pyridin herge-
stellt; F. nach Umkristallisation aus Äthanol 254°C.

B e i s p i e l 44

4-(2-Thienyl)-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
15 imidazo-/4,5-c/-pyridin (386/1376)

Beispiel 26 wird mit Isopropylisocyanat und 3,5 g 4-(2-Thienyl)-
4,5,6,7-tetrahydroimidazo-/4,5-c/-pyridin wiederholt. Ausbeute
20 2,3 g der Titelverbindung vom F. 223°C (Zers.) nach Umkristal-
lisation aus Äthanol.

B e i s p i e l 45

4-Isopropyl-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimida-
25 zo-/4,5-c/-pyridin (386/1377)

Beispiel 26 wird mit 2,48 g 4-Isopropyl-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-/4,5-c/-pyridin und Isopropylisocyanat wiederholt.

Ausbeute 2,8 g der Titelverbindung vom F. 202°C nach Umkristal-
lisation aus Acetonitril.

B e i s p i e l 46

4-(2-Thienyl)-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimida-
zo-/[4,5-c]-pyridin (386/1378)

Beispiel 26 wird mit 3,5 g 4-(2-Thienyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
5 imidazo-/[4,5-c]-pyridin wiederholt. Ausbeute 1,14 g der Titel-
verbindung vom F. 230°C nach Umkristallisation aus Acetonitril.

B e i s p i e l 47

10 4-(2-Furyl)-5-(N-methylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
/[4,5-c]-pyridin (386/1379)

Beispiel 26 wird mit 1,89 g 4-(2-Furyl)-4,5,6,7-tetrahydroimida-
zo-/[4,5-c]-pyridin wiederholt. Ausbeute 1,55 g der Titelverbin-
dung vom F. 205°C nach Umkristallisation aus Acetonitril.

15 B e i s p i e l 48

4-(2-Furyl)-5-(N-isopropylcarbamoyl)-4,5,6,7-tetrahydroimidazo-
/[4,5-c]-pyridin (386/1382)

Beispiel 26 wird mit 2,84 g 4-(2-Furyl)-4,5,6,7-tetrahydro-
imidazo-/[4,5-c]-pyridin und Isopropylisocyanat wiederholt. Aus-
20 beute 2,23 g der Titelverbindung vom F. 237°C (Zers.) nach Um-
kristallisation aus Acetonitril.

B e i s p i e l 49

25 3-Methyl-4-äthyl-5-(N-isopropylthiocarbamoyl)-4,5,6,7-tetra-
hydroimidazo-/[4,5-c]-pyridin (386/1391)

Gemäß Beispiel 17 wird die Titelverbindung in 50prozentiger Aus-
beute hergestellt; F. 196°C nach Umkristallisation aus Äthanol.

B e i s p i e l 50

4-Phenyl-5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo- $\sqrt{4,5-c}$ -pyridin
(386/1401)

Gemäß Beispiel 20 wird das Monohydrochlorid der Titelverbindung
in 80prozentiger Ausbeute erhalten; F. 288°C (Zers.) nach Um-
kristallisation aus Äthanol.

B e i s p i e l 51

4-Cyclohexyl-5-guanyl-4,5,6,7-tetrahydroimidazo- $\sqrt{4,5-c}$ -pyri-
din (386/1405)

Gemäß Beispiel 20 wird das Monohydrochlorid der Titelverbin-
dung in 60prozentiger Ausbeute erhalten; F. 305°C (Zers.) nach
Umkristallisation aus Äthanol.

Tabelle III

Bei- spiel	Code- Nr. 386	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X
1	1068	H	H	CH ₃		S
2	1293	H	H	C ₂ H ₅		S
3	1361	H	H	C ₃ H ₇		S
4	1087	H	H	i-C ₃ H ₇		S
5	1331	H	H	n-C ₄ H ₉		S
6	1294	H	H	cyclohexyl		S
7	1214	H	C ₂ H ₅	CH ₃		S
8	1185	H	H	allyl		S
9	1184	H	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇		S
10	1216	H	C ₂ H ₅	allyl		S
11	1215	H	C ₂ H ₅	n-C ₄ H ₉		S
12	1254	H	phenyl	CH ₃		S
13	1253	H	phenyl	i-C ₃ H ₇		S
14	1257	H	i-C ₃ H ₇	CH ₃		S
15	1258	H	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇		S
16	1276	CH ₃	H	CH ₃		S

Tabelle III - Fortsetzung

1

Bei- spiel	Code- Nr. 386	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X
5	17	1286	CH ₃	H	i-C ₃ H ₇	S
	18	1116	H	H	phenyl	S
	19	1347	H	H	CH ₃	CN NR ₄
	20	1289	H	H	H	H NR ₄
	21	1284	H	C ₂ H ₅	H	H NR ₄
10	22	1336	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ NR ₄
	23	1337	H	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇ NR ₄
	24	-	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ NR ₄
	25	-	H	H	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇ NR ₄
	26	1261	H	phenyl	CH ₃	O
15	27	1351	H	phenyl	i-C ₃ H ₇	O
	28	1295	H	C ₂ H ₅	CH ₃	O
	29	1316	H	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	O
	30	1350	H	H	CH ₃	O
	31	1348	H	H	i-C ₃ H ₇	O
20	32	1365	H	H	cyclopropyl	O
	33	1366	H	H	cyclopentyl	O
	34	1360	H	H	cyclopentyl	S
	35	1359	H	H	cyclopropyl	S
	36	1368	H	cyclohexyl	CH ₃	S
25	37	1367	H	cyclohexyl	i-C ₃ H ₇	S
	38	1369	H	thienyl	i-C ₃ H ₇	S
	39	1383	H	thienyl	CH ₃	S
	40	1372	H	furyl	CH ₃	S
	41	1373	H	furyl	i-C ₃ H ₇	S
L	42	1374	H	cyclohexyl	CH ₃	O
	43	1375	H	cyclohexyl	i-C ₃ H ₇	O
	44	1376	H	thienyl	i-C ₃ H ₇	O
	45	1377	H	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	O
	46	1378	H	thienyl	CH ₃	O
	47	1379	H	furyl	CH ₃	O
	48	1382	H	furyl	i-C ₃ H ₇	O
	49	1391	CH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	S
	50	1401	H	phenyl	H	H NR ₄
	51	1405	H	cyclohexyl	H	H NR ₄

709829/1039

2/1

THIS PAGE BLANK (USPTO)